

Дж. Камро-мл.

"Жемчужное" зерно: История стрептомицина

От Ваксмана к Ваксману

Julius H. Comroe, Jr.

Pay Dirt: The Story of Streptomycin

From Waksman to Waksman

Ваксман: 1939–1944 гг.

Наивысшая радость для специалиста медицинской биологии — сделать совершенно новое открытие, которое моментально спасет человечество, и сделать это не случайно, не при внезапном озарении, а в результате неопровержимых логических умозаключений на основе экспериментальных данных. Зельман Ваксман достиг этого в 1939–1944 гг. В 1939 г. он пришел к заключению, что наиболее подходящее место для поиска антибиотиков — почвенный грунт. Ход его мыслей был следующим:

"Бактерии, патогенные для человека и животных, попадают в почву либо с экскрементами, либо с останками человека и животных. Если посчитать и период, в течение которого растения и животные существуют на планете, и огромное число патогенных микроорганизмов, которые должны были таким образом попасть в почву, можно только удивляться, что на самом деле в почве присутствует очень немного бактерий, способных вызывать инфекционные заболевания у человека и животных. Едва ли кто-то рассматривает почву как источник эпидемий. Что же происходит с микроорганизмами, вызывающими тиф, дизентерию, холеру, дифтерию, пневмонию, бубонную чуму, туберкулез, лепру и множество других заболеваний? Этот вопрос впервые был поднят медицинскими бактериологами в 80-х годах XIX столетия. Проводились исследования почвы на наличие возбудителей инфекционных заболеваний, пока не был сделан вывод, что эти микроорганизмы не выживают в почве долго. Было сделано предположение, что причина исчезновения возбудителей инфекционных заболеваний из почвы следует искать среди бактерий — постоянных обитателей почвы, антагонистичных патогенным микроорганизмам и вызывающих их быстрое разрушение в почве" [1].

Ваксман, почвенный микробиолог, работавший на сельскохозяйственной станции Университета Рутгерс в Нью-Джерси, в 1939 г. решил, что пришло время достать эти сокровища из-под земли и отдать их в руки врачей. Это было серьезное начинание, и хотя

Ваксман изучал микроорганизмы почвы уже 25 лет, эта область была ему незнакома. Позже Ваксман писал:

"Множество ленивых людей считают, что если соответствующая методика уже разработана, то достаточно просто выделить из почвы или из пыли микробов, которые могут продуцировать антибиотики. На моих лекциях меня часто спрашивали, что, вероятно, мне удалось получить стрептомицин, наблюдая на чашке растущие колонии, окруженные чистой зоной, в которой рост бактерий подавлялся. [Подобным образом Флеминг впервые открыл пенициллин, и Ваксман мог открыть стрептомицин в начале 20-х годов прошлого века, когда он наблюдал аналогичное явление у актиномицетов]. Мой обычный ответ был следующим: "Вместе с моими студентами и ассистентами я выделил и исследовал около 10 тыс. культур микроорганизмов из различных природных субстратов. Среди них около 10 %, или 1 тыс. культур, обладали антимикробными свойствами. При выращивании на соответствующих средах только 10 %, или 100 культур, могли продуцировать антибиотик. Все эти 100 антибиотиков отличались друг от друга по химическим свойствам. Поскольку наши возможности по химической очистке и идентификации антибиотиков были ограничены, нам удалось получить и описать только около 10 %, или 10 из них. Эти 10 антибиотиков затем были отправлены на биологическое исследование. Большинство из них были отвергнуты как не имевшие практической ценности, некоторые были неактивными, другие не превосходили уже известные антибиотики. Только один из них был достаточно эффективным — стрептомицин" [2].

Широкомасштабная скрининговая программа была развернута в 1939 г. К 1940 г. Ваксман описал актиномицин [3], но тот оказался слишком токсичным; к 1942 г. он открыл стрептотрицин [4]; летом 1943 г. он пришел к стрептомицину и к 1944 г. Ваксман, *Feldman* и *Hinshaw* [5–7] обнаружили, что стрепто-

мицин эффективен в отношении вирулентной для человека туберкулезной палочки как *in vitro* и у морских свинок, так и у человека. После этого огромное количество потенциальных антибиотиков были получены из почвы — настолько много, что в 1968 г. было высказано предположение, что $\frac{2}{3}$ из более чем 1 800 антибиотиков, полученных позже, выделены из почвенных микроорганизмов. В 1952 г. Ваксман получил Нобелевскую премию.

Но это не вся история, это ее сжатый вариант, скорее, только конец. Давайте вернемся в ее начало и рассмотрим 25-летний период между 1914 и 1939 гг., потому что это позволит узнать процесс научного открытия.

За 25 лет до 1939 г.

Американский микробиолог Зельман Абрахам Ваксман родился 2 июля 1888 г. в маленьком украинском городке Прилуки. Его мать, Фредия (Лондон) Ваксман, была владелицей промтоварного магазина, а отец, Яков Ваксман, — арендатором земельного участка. По законам царской России, Ваксман как еврей имел ограниченную возможность получить хорошее образование, и его мать пригласила репетиторов. Весной 1907 г. он приехал в Житомир сдавать в гимназии экзамены экстерном. Он успешно преодолел письменные и устные экзамены по русской литературе и иностранным языкам, а экзамен по географии не сдал. Зельман был очень огорчен, но не сдался: два года он готовился и в 1909 г. в г. Одессе успешно сдал экзамены за 5 классов, а на следующий год — за полный курс гимназии. Он решил продолжить образование. Но во все университеты России вход ему был закрыт: евреев принимали только с золотой или серебряной медалью. Была идея поехать в Швейцарию и поступить в Цюрихский университет, но она была отвергнута: после окончания университета он должен будет вернуться в Россию. Он понимал, что здесь ему нечего ждать. Через год после смерти матери, в 1910 г., Зельман защитил диплом. Мечтая получить университетское образование, Ваксман эмигрировал в США, когда собрал достаточное количество денег для поездки.

Он начал свою научную деятельность в 1914 г., будучи студентом учебного заведения, которое позже получило название Колледжа Рутгерс, и продолжил ее как доктор наук в Университете Калифорнии. Он вернулся в Колледж Рутгерс в 1918 г. как сотрудник одного из факультетов, но из-за инфляции военного времени вынужден был покинуть его спустя 3 мес. и уйти работать в промышленность, где заработная плата была гораздо выше. Ваксман вновь вернулся в Колледж Рутгерс в 1921 г. Тем не менее, между 1914 и 1921 гг. он занимался исследованием актиномицетов почвы и, работая в промышленности, многое узнал о производстве грибковых ферментов и арсфенамина ("волшебной пули" Пауля Эрлиха, активной против возбудителя сифилиса спирохеты), исследовал син-

тетические химиотерапевтические препараты и возможности использования бактерий для производства ферментов.

Но, обосновавшись в Колледже Рутгерс, Ваксман вернулся к своей "первой любви" — микробиологии почвы и изучению актиномицетов, — что стало темой его первой опубликованной работы (совместно с Curtis), посвященной свойствам и активности одного из членов рода актиномицетов *Actinomyces griseus* [8]. Тогда он не думал, что в 1943 г. откроет способность этого микроорганизма (известного также как *Streptomyces griseus*) продуцировать стрептомицин, первый антибиотик, эффективный в отношении туберкулеза у человека. Не знал он и того, что до 50 % актиномицетов, находящихся в почве, имеют свойство подавлять рост других микроорганизмов.

Важный вопрос, почему в 1920 или 1921 гг. Ваксман не думал об антагонизме бактерий — непрерывной борьбе постоянных обитателей почвы с внесенными в нее извне патогенными бактериями и о том, как почвенные микроорганизмы побеждают в этой борьбе. Если бы это случилось, человечество получило бы стрептомицин 25 годами раньше. Первый ответ, который приходит на ум, — это то, что представление о бактериях в те годы было еще слишком неполным.

Но взгляд в прошлое показывает, что это не так. Для каждого из трех наиболее важных химиотерапевтических препаратов, пришедших в практику между 1938 и 1945 гг., как минимум один исследователь имел возможность открыть его в период 1916–1929 гг. или гораздо раньше.

Первым из этих трех препаратов был пенициллин. В 1877 г. Tyndall заметил и описал антагонизм между пенициллиновой плесенью и бактериями. В 1929 г. Флеминг повторно открыл и описал этот феномен, а Chain и Florey еще раз открыли его в 1940 г. и положили начало его клиническому применению. Вторым препаратом был сульфаниламид. В 1908 г. Gelmo синтезировал сульфаниламид и опубликовал эту работу, а в 1909 г. Horlein запатентовал этот состав как возможный антибактериальный препарат; затем Heidelberger и Jacobs повторно синтезировали его в 1916 г., но использовали только как базисное вещество для создания более сложных антибактериальных препаратов; наконец, в 1935 г. Domagk повторно открыл сульфаниламид, и через несколько лет сульфаниламид стал первым чудодейственным лекарством. Третий препарат — стрептомицин. Как уже было сказано, Ваксман работал с актиномицетами в течение 25 лет до того, как обнаружил их способность вырабатывать антибиотики. Но что еще более важно, в обширном обзоре, опубликованном им в 1941 г. [9], Ваксман привел список из 14 статей, опубликованных между 1890 и 1935 гг., в которых говорится об антагонизме актиномицетов и бактерий; одна из них опубликована в 1890 г., 9 появились в 1920-х годах и еще 4 — в 1930-х — все до того, как сам Ваксман начал изучать антибиотики.

Таким образом, ученые, и достаточно неплохие, думали о бактерицидных свойствах актиномицетов и даже использовали их практически с самого начала существования микробиологии. И первый большой успех терапевтического применения созданных человеком химических препаратов был достигнут в лечении сифилиса. В 1909–1910 гг. Пауль Эрлих, который уже получил Нобелевскую премию в 1908 г., создал вещество № 606 (сальварсан, или арсфенамин) и продемонстрировал, что эта "волшебная пуля" действительно может убивать спирохеты в организме человека, не убивая при этом самого человека [10]. Можно было предположить, что открытие Эрлиха положит начало повальному увлечению ученых, особенно тех, кто занимался изучением патогенных микроорганизмов, поиском других антибактериальных веществ. Но этого не произошло. Почему?

Возможно, из-за факта, что группа Эрлиха работала и исследовала 605 веществ до того, как они добились успеха с № 606, ученые не пошли в химиотерапевтическую отрасль (рис. 1). Некоторые считали, что настойчивость Эрлиха в поиске "киллеров" вместо "инактиваторов" бактерий делает грань между лечебным и токсическим эффектом антибиотиков настолько тонкой, что это снижает интерес к ним врачей и ученых.

Теория сэра *A. Write* о лучшем безопасном способе борьбы с бактериальной инфекцией, а именно повышение сопротивляемости организма больного путем стимуляции его фагоцитов, возможно, отдалила Ваксмана и многих других исследователей от изучения актиномицетов как источника антибиотиков. Позже теория "единства протоплазмы в биологическом мире" была настолько сильна, что большинство ученых (несмотря на № 606 Эрлиха) было уверено, что химические вещества, убивающие один организм, могут нанести вред или убить и все остальные. Даже в 1931 г. *G. Wells* после серии неудач в химиотерапии туберкулеза (с использованием красителей, гуайякола, креозота, моруата, солей мышьяка, меди, золота, ртути, кадмия и магния) писал [11]: "После 1922 г. мы поняли, что химиотерапия в том смысле,

в котором Эрлих использовал этот термин, скорее, мечта, чем реальность. Последнее десятилетие показало почти полное отсутствие систематических, экспериментальных исследований по специфической химиотерапии туберкулеза". И это было написано в то время, когда специфическая химиотерапия туберкулеза была всего лишь в 1–2 дюймах под землей!

Но я сомневаюсь, что Ваксман в 1920-х годах испытывал внутреннюю борьбу, выбирая между исследованиями почвы и поиском антимикробных веществ. Он был в первую очередь специалистом по почве, а не борцом с инфекциями. Он имел ученую степень доктора наук, но не был врачом, и его Колледж Рутгерс не был университетом и не имел в своем составе медицинской школы. Он был микробиологом, увлеченным почвой, и кропотливо изучал ее и живущие в ней организмы, их жизнедеятельность и функции.

Почва или антибиотики?

Что такого интересного содержится в почве, чтобы ученый посвятил этому всю свою жизнь? Вот что говорил Ваксман в предисловии к книге, которую он и Старки написали в 1931 г. [12], за 10 лет до первого клинического использования пенициллина:

"Почва — это не масса мертвого вещества, возникшего в результате простых химических и физических природных изменений камней, растительных и животных останков под влиянием атмосферных процессов, но это живое сообщество. Каждая маленькая частица почвы содержит огромное количество различных живых организмов, принадлежащих к растительному или животному миру, но настолько маленьких, что их нельзя увидеть невооруженным глазом. Эти микроорганизмы представляют собой множество типов бактерий, грибов, водорослей, простейших, нематод и других беспозвоночных, которые значительно различаются по своей структуре, размеру, жизнедеятельности и участию в почвенных процессах.

Микроорганизмы играют важную, если не лидирующую, роль в циркуляции веществ в природе. Если бы не они, почва скоро бы покрылась огромным количеством останков растений и животных, жизнь бы прекратилась, потому что запасы углерода и азота, наиболее необходимых для роста живых организмов элементов, вскоре бы иссякли и не восполнялись.

Таким образом, микроорганизмы благодаря различным видам активности поддерживают непрерывность органической жизни на планете. Они участвуют в постоянной циркуляции химических элементов, необходимых для растений и животных. Они расщепляют сложные органические молекулы — результат жизнедеятельности растений и животных, — на более простые минерализованные компоненты, делая химические эле-



Рис. 1. "Профессор Эрлих, мы уже создали 605 веществ, и ну ее к черту, эту Вашу идею!"
Напечатано с любезного согласия *R. Olden* и *The Medical Tribune*

менты вновь доступными для потребления растениями, которые, в свою очередь, становятся пищей для животных".

Так Ваксман посвятил 25 лет своей жизни изучению почвы. В этот период он также написал книгу "Ферменты" [13], классический учебник "Принципы микробиологии почвы" [14] и труд "Хумус" [15].

Равнодушие к антагонизму микроорганизмов

В 360-страничной книге "Ферменты" (1926 г.) Ваксман посвятил антагонизму между бактериями только один параграф [13]:

"Бактериолитические ферменты бактерий. Некоторые бактерии вырабатывают ферменты, которые обладают бактериолитическими свойствами, как, например, *B. pycnosaneus*, которая продуцирует пиоцианазу. Этот фермент относится к нуклеазам, он термоустойчив и разрушается только через 30 мин нагревания до 120 °С. Фильтраты культуры *B. subtilis* могут разрушать пневмококки, возбудители тифа и толстокишечные бактерии, холерный вибрион; если в посевы этих микроорганизмов внести *B. subtilis*, среда станет чистой. Аутолизат *B. anthracis* может разрушать свежие культуры палочки сибирской язвы. Бактерии тифоидной группы разрушают как живые, так и убитые путем нагрева культуры *B. typhosus*, *B. coli*, *B. proteus* и некоторых кокков; такими же способностями обладают некоторые штаммы *B. mycoides*. Это не протеолиз, когда иммунная сыворотка и комплемент вызывают бактериолиз тифозных палочек и толстокишечных бактерий, хотя протеолиз можно воспроизвести, добавляя трипсин к культуре тех же микроорганизмов".

В 894-страничном учебнике "Микробиология почвы" (2-е изд., 1932 г.) он посвятил разделу "Антагонизм и симбиоз микроорганизмов" только 2 страницы (с. 369–371) [14]. В нем он писал:

"Выделение одним организмом токсических веществ, губительных для других организмов, часто наблюдается среди бактерий (*Bact. fluorescens* против спорообразующих бактерий и микрококков), актиномицетов и грибов, растущих на искусственных питательных средах".

На с. 564 он отмечает, что "широко известно ингибирующее воздействие филаментных грибов, особенно аскомицетов, на рост микроорганизмов". На с. 781 он пишет, что "обычная почвенная бактерия, *Bac. subtilis*, способна разрушать токсин *Bac. botulinus*", но он также ссылается на *Schottelius*, который написал в 1890 г., что *B. tuberculosis* живет в почве много лет, не теряя своей вирулентности. Но Ваксман никогда не ссылался на работу *Avery* и *Dubos* 1930 г. о способности почвенных бактерий расщеплять полисахаридную капсулу пневмококков III типа. И в работе 1931 г. "Почва и микробы" (260 с.) [16] он посвятил только одно предложение борьбе между различными типами бактерий [12]: "К счастью, даже

бактерии не являются неуязвимыми против агрессии таких же видов".

Также Ваксман писал в 1973 г. [2]:

"Мои собственные исследования антагонистических свойств микроорганизмов относятся к раннему периоду моей научной работы по изучению микробиологии почвы. Приготовляя агаровые чашки, я часто сталкивался с фактом, что некоторые колонии, обычно актиномицеты, растущие на чашках, окружены чистым ореолом или чистой зоной, в которой другие микроорганизмы либо не растут совсем, либо дают маленькие, точечные колонии. Это часто наблюдается при использовании в приготовлении чашек органических питательных сред".

Хотя Ваксман ясно помнил свои ранние наблюдения, он не придавал им должного значения ни в одной из своих трех основных монографий, написанных между 1926 и 1932 гг. В 1973 г. он просто сказал: "Я уделял слишком мало внимания этому феномену!" [2].

Казалось, так же мало внимания он уделял открытию Флемингом в 1929 г. антибактериального вещества, вырабатываемого плесенью — пенициллина — совершенно безвредного для человека — и Флеминг не упоминается им в монографиях 1931 и 1932 гг. По правде говоря, первоначально открытие Флеминга не было оценено никем, включая фармакологические компании и самого Флеминга; Флеминг констатировал, что его вновь открытый антагонизм между пенициллином и бактериями, главным образом, будет полезен как лабораторный способ элиминации бактерий, загрязняющих и портящих чашки для посевов. Объяснение этому факту очевидно: на самом деле Ваксман не ставил целью уничтожить патогенные бактерии — он интересовался почвой, тем, как она превращается в плодородный хумус, и процессами, благодаря которым почвенные бактерии улучшают грунт и рост всего в земле, в большей степени, чем человеком на земле (который загрязняет ее).

Позиция Ваксмана представляется разумной и, по-видимому, обоснованной. В 1920-х и 1930-х гг. еще не было Национальных Институтов здоровья и Национального Научного фонда, университеты в большинстве были плохо оснащены для научных исследований, и существовало всего несколько фондов, которые давали исследовательские гранты. Еще меньше было промышленных компаний, проводивших свои собственные исследования, которые могли бы поддержать такого одинокого почвенного микробиолога, работавшего в сельскохозяйственной школе. По сравнению с сегодняшним днем университеты имели гораздо меньше факультетов, и только несколько фундаментальных научных отделений с небольшим штатом участвовали в биомедицинских исследованиях. Эти отделения имели в штате несколько научных сотрудников: студентов последних курсов или стипендиатов. Короче говоря, успешное

завершение работы в одной области было значительным достижением, и мало кто имел материальные возможности работать над двумя крупными темами одновременно. Ваксман придерживался одной научной области и был вознагражден за свой труд, будучи избранным в 1942 г. президентом Общества Американских бактериологов и членом Национальной Академии наук (до открытия им стрептомицина).

Даже *Rene Dubos* не занимался серьезным изучением антибиотиков до 1939 г. *Dubos* был студентом Ваксмана в Университете Рутгерс с 1924 по 1927 гг., когда работал над разрушением целлюлозы почвенными бактериями. Затем он перешел к Авери в богатое оснащенный Институт Медицинских исследований Рокфеллера. Его первая блестящая работа там была посвящена разрушению оболочки пневмококков III типа с помощью спорообразующих почвенных бактерий, расщепляющих полисахаридный слой, которым окружен пневмококк, после чего фагоциты поглощали "раздетый", но в остальном еще неповрежденный пневмококк [16, 17]. Кроме этого, *Dubos* имел счастье работать в междисциплинарной группе выдающихся медицинских биологов. Однажды он сказал, что обеденная комната института стала самым важным учебным заведением из всех, которые он когда-либо знал. *Dubos* пришел в Институт, не имея никаких познаний в области медицины, но каждый день в обеденной комнате во время обеда он узнавал что-нибудь о вирусах от *T. Rivers* и его группы. Он слабо знал органическую химию, но поскольку сидел рядом с *Hotchkiss* и другими сотрудниками, то вскоре расширил свой кругозор и в этой области. Биохимик *A. Mirsky* имел очень широкие философские познания, и *Dubos* провел с ним много часов. Разумеется, он и сам читал и учился, но его научный успех не пришел бы к нему так быстро без этого важного влияния [18].

Время настало

Что же, в конце концов, привело Ваксмана в 1939 г. к изменению направления исследований, которое он менял за 25-летний период только на короткое время? Возможно, это была работа *Dubos* 1939 г. В конце 1920-х годов *Dubos* создал питательную среду для почвенных бактерий, которые имеют только один источник атомов углерода, тот же, что и в особом полисахариде, входящем в состав оболочки пневмококка III типа и защищающем его. Он знал, что микроорганизмы способны участвовать в огромном числе биохимических реакций, многие из которых, казалось, не происходят в растительном и животном мире, и что где-нибудь на земле (например, в почве) должны существовать бактерии, разрушающие этот полисахарид, иначе спустя столетия горы его завалили бы землей! Он рассуждал, что любая бактерия либо в нормальных для себя условиях питается этим полисахаридом, либо может приспособиться к нему как источнику питания [19]. Таким образом, исполь-

зуя в целом обедненную, но специфически обогащенную питательную среду, он нашел на клюквенном болоте в Нью-Джерси, бактерию, которую искал. В 1939 г., применяя принцип — что клетки имеют многочисленные возможности, но некоторые из них активируются только в условиях, делающих это необходимым, — он ввел в среду почвенных бактерий грам-положительные бактерии и тем самым индуцировал специфический антибактериальный фермент, убивающий (а не просто замедляющий рост) грам-положительных кокков. Более того, он понял, что из почвенных бацилл можно получить растворимый фактор, губительный для других (грам-мидин) [20]. Как технология, так и само открытие теперь делали изучение почвенных антибиотиков очень заманчивым. Во всяком случае, Ваксман в 1939 г. почувствовал, что, наконец, пришло время, и он и его группа начали действовать. В 1943–44 гг. они получили стрептомицин.

Чем стрептомицин привлекал в 1944 и 1945 гг.? К 1945 г. врачи и их пациенты уже имели множество сульфаниламидных препаратов, и уже широко выпускался пенициллин. Но ни один из этих лекарств не был эффективен в отношении туберкулезной палочки; стрептомицин же воздействовал на нее. Это был курьез, что именно Ваксман открыл противотуберкулезный препарат, потому что на различных этапах его научной деятельности у него раз за разом появлялись шансы работать в области химиотерапии туберкулеза, и каждый раз он отвергал их.

Вероятно, он рано узнал, будучи рьяным читателем научной литературы (о чем свидетельствуют огромные списки цитируемой литературы в написанных им как минимум 18 книгах), что *Vaudremer* в 1913 г. использовал настой гриба *Aspergillus fumigatus* для лечения более чем 200 больных туберкулезом, и что *Vaudremer* заметил, что эти инъекции были безвредны для его пациентов, и что некоторые из них заметно поправлялись, но на других этот настой не оказывал положительного влияния. И Ваксман определенно знал о блестящем применении *Avery* и *Dubos* в 1930 г. бактерий, разрушающих полисахаридный слой оболочки пневмококка III типа [16]. Если Ваксман полагал, что туберкулезная палочка неуязвима, потому что покрыта восковой оболочкой, теперь, по крайней мере, стало логично искать бактерии, питающиеся воском. Безусловно, такой же критике можно подвергнуть и *Dubos* (и других, кто знал о работе *Avery–Dubos*): почему они не двинулись в направлении борьбы с туберкулезной палочкой?

Исследователь туберкулеза поневоле

В 1932 г. Ваксман получил особый заказ от Национального Исследовательского Совета и Национальной Ассоциации туберкулеза на изучение судьбы туберкулезной палочки после помещения ее в почву. Ваксман получил грант и вовлек в этот проект одного из своих студентов, *Ch. Rhines*. *Rhines* опубликовал

в 1935 г. 3 статьи [21–23]. Читая их в 1978 г., я расценил их как начало, а не конец крупного исследования. Но *Rhines*, казалось, был удовлетворен своим наблюдением того, как при определенных обстоятельствах туберкулезные палочки продолжают расти даже в тесной ассоциации с почвенными микроорганизмами, вместо того, чтобы заинтересоваться другим своим результатом, что в некоторых случаях число туберкулезных палочек заметно уменьшается! Ни *Rhines*, ни Ваксман не продолжили это исследование. В 1964 г. Ваксман комментировал это так [24]:

"Я не сделал ничего, чтобы привести упомянутые выше результаты к их логическому заключению. Не было предпринято попыток к изучению химических механизмов деструкции возбудителя туберкулеза в этих особых условиях. Моим общим впечатлением в то время было, что эти исследования никуда не приведут. Необходимо упомянуть, что подобные наблюдения и выводы были сделаны и в других лабораториях в мире. В научном мире того времени эти результаты не предполагали никакого практического применения в лечении туберкулеза... Патогенные микроорганизмы, особенно те, которые требовали расширенных экспериментов с животными, в то время выходили за рамки моей исследовательской деятельности".

Мои впечатления от этого исследования и более поздних комментариев Ваксмана: во-первых, Ваксман имел минимальный интерес к работе своего студента и даже мог изменить свое мнение о результатах проекта до его начала; во-вторых, Ваксман, по-видимому, не получал удовольствия от работы с микроорганизмами, вызывающими серьезные заболевания человека. (Вряд ли можно осуждать его, поскольку Лаеннек умер от туберкулеза, заразившись при лечении своих пациентов, а Фельдман изучал это заболевание на моделях туберкулеза у морских свинок).

Однако этот эпизод также указывает на слабое место в исследованиях, находящихся под руководством комитетов и комиссий. Национальный Исследовательский Совет и Национальная Ассоциация туберкулеза имели причины верить, что решение вопроса о химиотерапии туберкулеза находится в почве. Они были правы, иницировав исследование, но ошиблись, не продолжив его в лаборатории Ваксмана, или Дюбуа, или чьей-то другой. Недооценка проблемы комиссией, задачи, панели исследования меняются год от года, и первоначальная исследовательская группа существует недолго; достаточно трудно инициировать проект, но еще труднее поддерживать длительный интерес к нему и оценить результаты. Другими словами, комиссии, рекомендуемые, что надо делать, имеют возможности, но не несут ответственности за итоги.

Вскоре Ваксману представился еще один шанс взяться за проблему туберкулеза. В 1935–1936 гг. *F. Beaudette*, специалист по домашнему птицеводству

Сельскохозяйственной экспериментальной станции в Университете Рутгерс, Нью-Джерси, принес Ваксману пробирку с культурой туберкулезных палочек, убитой случайно попавшим в пробирку и выросшим на агаре грибок. Позже Ваксман писал:

"Я не понял ценности этого наблюдения. Мой основной интерес в то время был сосредоточен на разрушении органических субстратов и взаимоотношениях между почвенными бактериями, участвующими в этом процессе" [25].

Возможно, он по-прежнему верил, что химиотерапия легочного туберкулеза безнадежная задача, поскольку бациллы защищены фиброзной капсулой и слоем мертвой ткани. Во всяком случае, он не помог себе и не заинтересовался пробиркой, которую поставил перед ним *Beaudette*.

Затем в мае 1942 г., когда Ваксман и *Woodruff* уже сообщили об открытии стрептотрицина в феврале 1942 г. [4], сын Ваксмана Байрон, тогда студент-медик 3-го курса Университета Пенсильвании, написал отцу об его идее летнего исследовательского проекта [26]:

"После прочтения репринта, который ты прислал мне, меня охватило стремление делать что-то в направлении поиска эффективного *in vivo* антагониста бактерии туберкулеза. Меня особенно впечатлила относительная простота метода, который ты использовал для выделения продуцируемых грибами антимикробных веществ, и я удивлен, почему тот же самый метод нельзя использовать с такой же легкостью для выделения штаммов грибов или актиномицетов, которые могли бы воздействовать на *M. tuberculosis*. После выделения их можно было бы протестировать в отношении каких-нибудь быстрорастущих микроорганизмов, как *M. phlei in vitro* и затем в отношении туберкулезной палочки *in vivo*.

Я надеюсь, ты расскажешь мне подробно, что ты думаешь об этом. Из небольшого объема литературы, который я прочитал, я понял, что пока никто не опубликовал других работ на эту тему. Без сомнений, это имеет огромное практическое значение или получит таковое после успешного завершения работ".

Отец ответил:

"Время еще не пришло. Мы не вполне готовы к решению этой проблемы. Но мы скоро приблизимся к этому".

Это трогательный обмен письмами. Сын не просил отца бросить собственный проект для работы над его идеей. Он просто сказал, что он, Байрон, уже готов взяться за проект и ждал одобрения. Байрон был блестящим студентом-медиком; я бы поставил его на 2-е или 3-е место среди 5 тыс. студентов, которых я обучил. Он был единственным, кого я знал, кто никогда не делал записей во время лекций; вместо этого он всегда сидел на переднем ряду и полностью сосредоточивался на том, что говорил или показывал лектор. И он запоминал все сколько-нибудь важное.

Возможно, отец считал, что задача слишком велика для летнего проекта, но он должен был помнить, что поистине "невыполнимая" задача, перед которой отступили многие опытные исследователи — получение инсулина из поджелудочной железы — была начата и завершена в течение летних каникул молодым врачом (*Banting*) и студентом (*Best*) [27]. Во всяком случае, решение было принято, снова с оттенком торжественности: "Время еще не пришло", и вместе с ним исчезла возможность Нобелевской премии в медицины для отца и сына.

На следующий год *Beaudette* снова пришел к Ваксману, на этот раз с агаровой пробиркой, в которой он вырастил микроорганизм из мазка из горла больного ребенка. Ваксман дал ему ассистента для идентификации возбудителя. Им оказался *Streptomyces griseus* (старый друг Ваксмана с 1915 г. — *Actinomyces griseus* — но теперь с другим именем).

Разница между 1915 и 1943 гг. состояла в том, что Ваксман теперь занимался скринингом почвенных микроорганизмов на предмет антимикробной активности. Оказалось, что *S. griseus* продуцирует стрептомицин, который оказался антибиотиком с широким спектром активности, в том числе против туберкулезной палочки.

Вырабатывал ли микроорганизм, выращенный Ваксманом в 1915 г., стрептомицин или это был несколько другой штамм? Этого никто никогда не узнал бы, но микробиологи имеют привычку сохранять специфические штаммы микроорганизмов в течение многих десятилетий для регулярного омоложения путем переноса их на свежую среду. Ваксман сохранил первоначальный штамм *Actinomyces griseus* 1915 г. В 1949 г. *Kelner* обнаружил, что он не продуцирует стрептомицин спонтанно, но начинает продуцировать после облучения. Вероятно, культура 1915 г. активно вырабатывала стрептомицин в 1915 г., но утратила свои способности из-за повторных культивирований на искусственных средах и восстановила их в 1949 г., когда облучение вызвало мутацию [28].

Открытие без открытия

Наконец, в январе 1944 г. Ваксман-старший с двумя ассистентами (*Schatz* и *Bugie*) сообщили об активности стрептотрицина и стрептомицина против 22 микроорганизмов (10 были грам-положительными, в том числе туберкулезная палочка; 12 были грам-отрицательными) и опубликовали результаты своей работы в "Трудах Общества экспериментальной биологии и медицины" [5].

Эти результаты показывают, что стрептомицин эффективен в отношении туберкулезной палочки. Но нигде в статье (заглавие, введение, обсуждение, резюме) слова "туберкулезная палочка" или "туберкулез" больше не упоминаются. Смерть "Капитана команды смерти" пришла в мир незамеченной! Как писал *G. Birath* в 1969 г. [29], "комментарии по поводу этой сенсационной находки в тексте отсутствуют.

Внимание полностью сосредоточено на других результатах. Открытие было сделано, но не было замечено самими открывателями!"

Следующая статья Ваксмана, вышедшая в августе 1944 г. в журнале "*Science*" [30], полностью посвящена антибактериальной активности стрептомицина. Авторы включили в статью 4 табл., в одной из которых показана эффективность стрептомицина у мышей, зараженных *Salmonella schottimulleri*, в другой — активность против *Pseudomonas aeruginosa*, в третьей — против птичьего тифа (*Shigella gallinarum*) и в последней — против *Brucella abortus*; также отмечено, что стрептомицин полностью защищает животных от *Proteus vulgaris*. Но в статье нет даже упоминания о противотуберкулезной активности препарата.

Feldman, Hinshaw и Lehmann

К середине 1940-х годов по-прежнему их Университета Рутгерса не звучало ни слова о туберкулезе и ни предположения, ни размышлений о возможном конце "белой чумы". К счастью, *Feldman* и *Hinshaw* уже занимались тестированием стрептомицина на морских свинках, которых заражали туберкулезом путем внесения вирулентных человеческих штаммов туберкулезной палочки — и стрептомицин работал [6, 7]. Их работы, выполненные в клинике Мейо, а также труды *Lehmann*, который в тот же период работал в Швеции над парааминосалициловой кислотой (ПАСК), многими были приравнены по значимости к работам Ваксмана [29, 31]. Поэтому они заслуживают отдельного рассказа, а не простого параграфа в истории Ваксмана.

Литература

1. *Waksman S.A. and Woodruff H.B.* The soil as a source of microorganisms antagonistic to disease-producing bacteria, *J. Bacteriol.*, 1940, 40, 581–600.
2. *Waksman S.A.* The Antibiotic Era: A History of the Antibiotics and of Their Role in the Conquest of Infectious Diseases and in Other Fields of Human Endeavor, The Waksman Foundation of Japan, 1975.
3. *Waksman, S.A. and Woodruff H.B.* Bacterio-static and bactericidal substances produced by soil actinomyces, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1940, 45, 609–614.
4. *Waksman S.A. and Woodruff H.B.* Strepto-thricin, a new selective bacteriostatic and bactericidal agent, particularly active against gram-negative bacteria, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1942, 49, 207–210.
5. *Schatz A., Bugie, E. and Waksman S.A.* Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1944, 55, 66–69.
6. *Feldman W.H. and Hinshaw H.C.* Effects of streptomycin on experimental tuberculosis in guinea pigs: A preliminary report, *Proc Staff Meetings Mayo Clin.*, 1944, 19, 593–599.
7. *Hinshaw H.C. and Feldman W.H.* Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis: A preliminary report, *Proc Staff Meetings Mayo Clin.*, 1945, 20, 313–318.

8. *Waksman S.A. and Curtis R.* The actinomyces of the soil, *Soil Sci*, 1916, 1, 99–134.
9. *Waksman S.A.*: Antagonistic relations of microorganisms, *Bacteriol. Rev.*, 1941, 5–6, 231–291.
10. *Ehrlich P. and Hata S.* Die Experimentelle Chemotherapie der Spirillosen, Berlin, Springer, 1910.
11. *Wells H.G.* The chemotherapy of tuberculosis, *Yale J. Biol. Med.*, 1931–2, 4, 611–626.
12. *Waksman S.A., and Starkey R.L.* The Soil and the Microbe: An Introduction to the Study of the Microscopic Population of the Soil and Its Role in Soil Processes and Plant Growth, John Wiley, London, 1931.
13. *Waksman S.A. and Davison W.C.* Enzymes: Properties, Distribution, Methods and Applications, Williams and Wilkins, Baltimore, 1926.
14. *Waksman S.A.* Principles of Soil Microbiology, Williams and Wilkins, Baltimore, 1st ed., 1927; 2nd ed, 1932.
15. *Waksman S.A.* Humus: Origin, Chemical Composition, and Importance in Nature, Williams and Wilkins, Baltimore, 1st ed., 1936; 2nd ed., 1938.
16. *Avery O.T. and Dubos R.* The specific action of a bacterial enzyme on pneumococci of type III, *Science*, 1930, 72, 151–152.
17. *Dubos R. and Avery O.T.* Decomposition of the capsular polysaccharide of pneumococcus type III by a bacterial enzyme, *J. Exp. Med.*, 1931, 54, 51–71.
18. *Bordley J. and Harvey A.M.* Two Centuries of American Medicine, 1776–1976, W.B. Saunders, Philadelphia, 1976, p. 456.
19. *Benison S.* Rene Dubos and the capsular polysaccharide of pneumococcus. *Bull Hist. Med.*, 1976, 50, 459–477.
20. *Dubos R.J.* Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus. I. Preparation of the agent. Its activity in vitro, *J. Exp. Med.*, 1939, 70, 1–10. II. Protective effect of the bactericidal agent against experimental pneumococcus infections in mice, *J. Exp. Med.*, 1939, 70, 11–17.
21. *Rhines C.* The longevity of tubercle bacilli in sewage and stream-water. *Am. Rev. Tuberc.*, 1935, 31, 493–497.
22. *Rhines C.* The persistence of avian tubercle bacilli in soil and in association with soil microorganisms, *J. Bacteriol*, 1935, 29, 299–311.
23. *Rhines C.* The relationship of soil protozoa to tubercle bacilli, *J. Bacteriol*, 1935, 29, 369–381.
24. *Waksman S.A.* The Conquest of Tuberculosis, University of California Press, Berkeley, 1964.
25. *Waksman S.A.* Tenth anniversary of the discovery of streptomycin, the first chemotherapeutic agent found to be effective against tuberculosis in humans. *Am. Rev. Tuberc*, 1954, 70, 1–8.
26. *Waksman S.A.* My Life with the Microbes, Simon and Schuster, New York, 1954.
27. *Banting F.G., Best C.H., Collip J.B., Macleod J.R.R. and Noble E.C.* The effect of pancreatic extract (insulin) on normal rabbits. *Am. J. Physiol.* 1922, 62, 162–176.
28. *Kelner A.* Studies on the genetics of antibiotic formation: The induction of antibiotic-forming mutants in actinomycetes, *J. Bacteriol*, 1949, 57, 73–92.
29. *Birath G.* Introduction of para-amino-salicylic acid and streptomycin in the treatment of tuberculosis, *Scand. J. Resp. Dis.*, 1969, 50, 204–209.
30. *Jones D., Metzger H.J., Schatz A. and Waksman, S.A.* Control of gram-negative bacteria in experimental animals by streptomycin. *Science*, 1944, 100, 103–105.
31. *Dowling H.F.* Fighting Infection; Conquests of the Twentieth Century, Harvard University Press, Cambridge, 1977, p. 162.

Поступила 03.05.06
УДК 615.332.012(091)